

Опыт лечения постковидных когнитивных нарушений (клиническое наблюдение)

Ю.В. Житкова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-9851-4362>, zhitkova@mail.ru

Д.Р. Хасанова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-8825-2346>, dhasanova@mail.ru

¹ Межрегиональный клинико-диагностический центр; 420101, Россия, Казань, ул. Карбышева, д. 12, лит. А

² Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Резюме

Постковидные когнитивные нарушения, в т. ч. у молодого населения, представляют актуальную медико-социальную проблему. Известно, что COVID-19 даже при отсутствии прямого повреждения мозга, связанного с COVID-19-ассоциированным инсультом или энцефалитом, и независимо от тяжести течения инфекции острого периода и возраста пациентов, может вызывать продолжительное и дезадаптирующее когнитивное расстройство. Патогенез этих нарушений сложен, на сегодняшний день до конца не ясен и продолжает активно изучаться. Отсутствуют также стандартизированные диагностические и лечебные подходы к ведению пациентов с постковидными когнитивными нарушениями. Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует опыт лечения когнитивных нарушений после COVID-19 у молодого пациента с использованием имеющихся знаний о патогенезе. Проведен обзор современных публикаций по проблеме постковидных когнитивных нарушений. На основании имеющихся литературных данных обсуждена роль различных патогенетических факторов развития постковидных когнитивных нарушений у представленного пациента. На конкретном клиническом примере дано обоснование выбора лечебных стратегий и необходимости проведения дальнейших исследований в области постковидного синдрома и его патогенеза, диагностики и лечения постковидных когнитивных нарушений, что позволит создать доказательную базу для разработки клинических рекомендаций.

Ключевые слова: долгосрочные последствия COVID-19, когнитивные нарушения, постковидный синдром, когнитивные нарушения после COVID-19, лечение когнитивных нарушений

Для цитирования: Житкова Ю.В., Хасанова Д.Р. Опыт лечения постковидных когнитивных нарушений (клиническое наблюдение). *Медицинский совет*. 2022;16(11):102–107. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-11-102-107>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Treatment experience of post-COVID cognitive impairment (clinical observation)

Yuliya V. Zhitkova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-9851-4362>, zhitkova@mail.ru

Dina R. Khasanova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-8825-2346>, dhasanova@mail.ru

¹ Interregional clinical-diagnostic center; 12, letter A, Karbyshev St., Kazan, 420101, Russia

² Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

Abstract

Post-Cognitive Impairment, including in the young population, is an urgent medical and social problem. It is known that COVID-19, even in the absence of direct brain damage associated with covid-associated stroke or encephalitis, regardless of the severity of the infection during the acute period and the age of patients, can cause long-term and maladaptive cognitive impairment. The pathogenesis of these disorders is complex, and it is not completely clear today and continues to be actively studied. There is also no standardized diagnostic and therapeutic approach in the management of patients with post-COVID cognitive impairment. The presented clinical observation demonstrates the experience of treating cognitive impairment after COVID-19 in a young patient using the available knowledge of pathogenesis. A review of modern publications on the problem of post-COVID cognitive impairment was carried out. Based on the available literature data, the role of various pathogenetic factors in the development of post-covid cognitive impairment in the presented patient is discussed. Based on a specific clinical example, the rationale for the choice of treatment strategies and the need to further increase knowledge about the post-COVID syndrome, conduct future research in the field of pathogenesis, diagnosis and treatment of post-COVID cognitive impairment, which will create an evidence base for the development of clinical recommendations, is given.

Keywords: long-term effects of COVID-19, cognitive impairment, post-COVID syndrome, post-COVID-19 cognitive impairment, treatment of cognitive impairment

For citation: Zhitkova Yu.V., Khasanova D.R. Treatment experience of post-COVID cognitive impairment (clinical observation). *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(11):102–107. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-11-102-107>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Продолжающаяся пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванная вирусом SARS-CoV-2, на сегодняшний день затронула более 600 млн человек и является причиной более 15 млн смертей во всем мире по данным ВОЗ. Помимо мероприятий по снижению смертности от инфекции, мировое здравоохранение столкнулось с необходимостью разработки профилактических и лечебных стратегий, направленных на предотвращение и лечение долгосрочных последствий COVID-19. Одними из таких персистирующих синдромов являются когнитивные нарушения. Распространенность постковидных когнитивных нарушений достоверно не известна, что связано с использованием разной методологии в оценке когнитивных функций в имеющихся исследованиях и с отсутствием четкой связи между субъективными сообщениями пациентов о снижении когнитивных функций и их объективным подтверждением [1]. Однозначно, проблема когнитивных нарушений в связи с пандемией COVID-19 приобрела еще большую актуальность, что пагубно сказывается на качестве жизни пациентов и их работоспособности.

Спустя 2 года с начала пандемии COVID-19 объем знаний о влиянии вируса на нервную систему человека и когнитивные функции ограничен. Несмотря на то, что тяжесть персистирующих когнитивных симптомов часто связана с тяжестью инфекции острого периода, исследования показали, что когнитивные нарушения могут возникать у пациентов любого возраста с легкой формой COVID-19 [2–5]. На сегодняшний день отсутствует единая патогенетическая теория постковидных когнитивных нарушений, известны только отдельные патогенетические факторы, приводящие к ним: нейротропность и нейровирулентность SARS-CoV-2, системное воспаление, гипоксия и цереброваскулярные изменения. Однако в большинстве случаев неврологические проявления COVID-19 могут возникать при сочетании вышеперечисленных факторов. M.T. Heneka et al. в работе, опубликованной в 2020 г., показали, что любой из этих механизмов или их комбинации подвергают выживших после COVID-19 риску развития долгосрочных неврологических последствий или усугубляют уже существующее неврологическое расстройство, или инициируют новое [6]. Все это делает очевидным тот факт, что пациенты с постковидными когнитивными нарушениями нуждаются в динамическом наблюдении, переоценке когнитивных функций, разработке стандартизированных диагностических критериев и методов лечения. Ввиду отсутствия единой стратегии ведения данного контингента больных требуется накопление опыта лечения препаратами, которые по механизму действия и мишеням могут быть потенциально полезны.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент К., 45 лет, обратился на специализированный амбулаторный прием к неврологу кабинета памяти Межрегионального клинко-диагностического центра г. Казани. На прием пришел без сопровождения с ведущей

жалобой на «проблемы с памятью», мешающие справляться с повседневными делами и работой. Забывал поручения начальства и супруги, назначенные мероприятия и договоренности. Больному было тяжело сосредотачиваться на рабочих заданиях, он с трудом запоминал незначительные для него объемы информации, которые ему приходилось повторять несколько раз. Появились трудности в изложении мыслей, поддержании разговора. Временами забывал принимать лекарства или сомневался принял их или нет. Появилась неуверенность в вождении автомобиля из-за трудностей построения маршрута в голове, выбора направления движения. В посторонней помощи в повседневной жизни не нуждался, однако стал пользоваться записями, напоминаниями в телефоне, чего раньше никогда не делал. При активном расспросе отмечал повышенную утомляемость в течение дня. Сон, настроение не нарушены, хотя в связи с имеющимися когнитивными нарушениями появилась некоторая раздражительность.

Восемь месяцев назад перенес среднетяжелую форму COVID-19, подтвержденную тестом ПЦР. В остром периоде инфекции наблюдались фебрильная лихорадка в течение 5 дней, сухой кашель, аносмия и дисгевзия в течение 8 нед., выраженная общая слабость. Больной был госпитализирован на 4-й день болезни по причине низкой сатурации (89–92%), однако сам пациент ощущал только заложенность в груди, тяжесть в спине и временами затруднение дыхания. В стационаре получал кислородную поддержку в течение 7 дней. По данным КТ легких были выявлены признаки двусторонней вирусной пневмонии с объемом поражения до 40%. В анализах были повышены маркеры гиперкоагуляции и воспаления. В остром периоде инфекции получал терапию противовирусными препаратами, глюкокортикоидными гормонами и антикоагулянтами.

Вышеописанные когнитивные нарушения пациент заметил через месяц после выписки из стационара, когда приступил к работе. В это время отмечался также прерывистый неглубокий сон, нервозность. По назначению невролога принимал курс аминокислотной кислоты и этилметилгидроксипиридина сукцината в течение одного месяца. После этого отмечалась нормализация сна, уменьшение раздражительности и утомляемости, однако в отношении когнитивных нарушений динамики не наблюдалось. Нейропсихологическое обследование не проводилось.

Пациент имеет высшее строительное образование, работает инженером-конструктором в строительной компании. Женат, имеет двоих детей. С 39-летнего возраста страдает гипертонической болезнью 1 ст. Артериальное давление (АД) было компенсировано на терапии периндоприлом в дозе 4 мг в сутки. Не курит, алкоголь употребляет по выходным в умеренных количествах. Телосложение нормостеническое, ИМТ = 22. В течение многих лет регулярно посещает тренажерный зал. Профессиональных вредностей не имеет. Аллергологический анамнез не отягощен. Наследственный анамнез по когнитивным нарушениям не отягощен. У матери пациента была гипертоническая болезнь, у отца – ИБС, стенокардия напряжения, дислипидемия. Пациент дал свое информированное согласие на публикацию этого клинического наблюдения.

При осмотре пациент находился в ясном сознании. АД на приеме, измеренное после 5-минутной адаптации пациента в положении сидя, составляло 142/83 мм рт. ст. В неврологическом статусе клинически значимых отклонений не было выявлено. При нейропсихологическом обследовании был выявлен когнитивный дефект в виде дефицита внимания, вторичного нарушения памяти, психомоторной замедленности. При работе с таблицами Шульте пациент тратил в среднем 45 сек на 1 таблицу (при норме 30–35 сек для данной возрастной категории). Поиск чисел в таблицах носил неравномерный характер: пациент демонстрировал запоздалую встраиваемость, преждевременную истощаемость и колебания внимания, работая то быстро, то медленно. При проведении пробы на серийный счет по Крепелину пациент демонстрировал колебания и нарушение переключаемости внимания: трижды останавливался, забывая, что нужно делать дальше, допустил 5 математических ошибок. В пробе на фонематическую и семантическую вербальную беглость назвал 8 и 11 слов в мин соответственно. Батарея тестов на лобную дисфункцию выполнялась пациентом без ошибок (оценка 18 баллов), но с демонстрацией брадифрени. Тест Free and Cued Selective Reminding Test-Immediate Recall (FCSRT-IR) выявил снижение свободного воспроизведения после интерферирующего задания (8 слов за 3 попытки) при эффективности подсказок (индекс подсказки 0,8). Для оценки астении была использована шкала Л.Д. Малковой, количество баллов составило 76 (умеренная астения). По госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS больной получил 2 балла в субтесте на депрессию и 3 балла в субтесте на тревогу (отсутствие тревоги и депрессии).

Таким образом, при нейропсихологическом обследовании пациент демонстрировал нейродинамический фенотип когнитивных нарушений, соответствующий поражению структур среднего, промежуточного мозга и медиобазальных отделов лобных долей (первый энергетический блок по А.Р. Лурия).

По данным МРТ 3Т головного мозга признаки структурного повреждения вещества, атрофического процесса отсутствуют. Лабораторные исследования (общий, биохимический анализы крови, коагулограмма, СРБ, железо сыворотки) в норме.

Учитывая данные анамнеза, неврологического, нейропсихологического и параклинического обследования, был выставлен диагноз: Постковидный синдром в форме когнитивных нарушений нейродинамического типа, умеренно выраженной астении. Был назначен препарат Целлекс в виде подкожных инъекций по 1 мл один раз в сутки в течение 10 дней с последующим повторением курса через 10 дней.

На повторный осмотр пациент приехал через 6 нед. Рекомендованное лечение полностью завершил. Субъективно отмечал отчетливое улучшение сообразительности и концентрации внимания, допускал меньше ошибок, ему было легче общаться с людьми. При нейропсихологическом обследовании в динамике отмечалось уменьшение времени работы с таблицами Шульте (среднее время, затраченное на одну таблицу, составило

32 сек). Отсутствовал феномен встраивания и истощаемости, выполнял задания равномерно. Пациентом было сделано 2 математические ошибки при выполнении задания на серийный счет, при этом он самостоятельно их нашел и исправил. Пробы на фонематическую и семантическую беглость речи – 11 и 13 слов в мин соответственно. Отмечалось улучшение свободного воспроизведения после интерферирующего задания в пробе FCSRT-IR – 15 слов за 3 попытки. Оценка астении по шкале Л.Д. Малковой составила 52 балла (слабая астения). По шкале HADS больной получил 1 балл в субтесте на депрессию и 1 балл в субтесте на тревогу (отсутствие тревоги и депрессии). Пациент был удовлетворен результатом лечения, считал, что вернулся на исходный (до COVID-19) уровень когнитивного функционирования. Больному было рекомендовано контрольное обследование в динамике через 1 мес.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует опыт лечения постковидной когнитивной дисфункции у молодого работоспособного пациента, что в настоящее время составляет социально значимую проблему. Ввиду отсутствия на данном этапе утвержденных стратегий ведения пациентов и лекарств с доказанной эффективностью в лечении постковидных когнитивных нарушений подобный опыт представляет ценность. Согласно литературным данным профиль когнитивных нарушений у выздоравливающих после COVID-19 пациентов чаще всего носит нейродинамический и регуляторный характер, расстраивается внимание, формирование и реализация замыслов, контроль над своими действиями и организация поведения в целом [7, 8]. Это предполагает повреждение областей мозга, имеющих отношение к процессам исполнительного контроля, включая префронтальную кору, теменную кору, поясную извилину и полосатое тело. В представленном клиническом примере пациент также демонстрировал прежде всего нарушение внимания, что сказывалось и на отдельных аспектах организации произвольной деятельности. Подобного рода нарушения могут быть типичны для пожилого пациента, имеющего инволютивные изменения нервной ткани либо для пациента с эмоциональными нарушениями. Однако в данном клиническом случае представлен молодой человек без признаков депрессии или тревожного расстройства, прошедший курс анксиолитической терапии. Это заставило предположить иную нейробиологическую основу когнитивных нарушений у данного пациента, проанализировать особенности клинической картины острого периода COVID-19 и актуальные литературные данные.

В остром периоде инфекции у пациента наблюдалась продолжительная (8 нед.) обонятельная дисфункция, которая ассоциируется с нейротропностью и нейровирулентностью, что демонстрируется в ряде исследований [9]. Клетки обонятельных рецепторов могут транспортировать различные патогены в головной мозг, в т. ч. нейротропные вирусы, что сопровождается развитием обонятельной дис-

функции более чем в 80% случаев при COVID-19 [10–12]. Обонятельная дисфункция, вызванная SARS-CoV-2, действует отличные от других вирусных агентов хемосенсорные механизмы, на что указывает ее появление в отсутствии симптомов ринита в качестве первого симптома COVID-19, большая продолжительность в ряде случаев и ассоциация с дисгевзией [13–18]. Несмотря на все еще ограниченное понимание патогенеза влияния SARS-CoV-2 на химическое восприятие, было определено, что вирус меняет функционирование сенсорных систем в определенных нейрональных цепях и влияет на работу головного мозга в более широком смысле. В то же время обонятельная дисфункция является хорошо доказанным ранним клиническим биомаркером многих нейродегенеративных заболеваний и проявляется за несколько лет до развития когнитивных и моторных симптомов [19, 20]. Возможно, вызванные SARS-CoV-2 устойчивые нарушения обоняния в долгосрочной перспективе служат предиктором прогрессирующего когнитивного снижения, связанного со структурными изменениями в ЦНС [21].

Другими важными патогенетическими факторами постковидных когнитивных нарушений, клинические признаки которых наблюдались и у представленного пациента, являлись дисрегуляция гомеостаза микроглии и нейровоспаление. Микроглия и астроциты I типа являются частью периваскулярной глимфатической системы и врожденной иммунной системы мозга. В ответ на инфицирование SARS-CoV-2 эти клетки продуцируют провоспалительные цитокины, индуцирующие длительный нейровоспалительный ответ, при этом нарушается работа системы клиренса ЦНС с накоплением токсинов, отработанных веществ, поддерживающих воспаление [22]. Многочисленные наблюдения показывают, что когнитивные нарушения продолжают существовать либо манифестируют у уже выздоровевших после COVID-19 пациентов, что коррелирует с показателями воспалительного профиля [23]. Возможно, применение агентов, подавляющих нейровоспаление, будет оказывать в т. ч. и прокогнитивный эффект.

Ряд исследований демонстрирует роль гипоксии как независимого фактора развития когнитивного снижения после COVID-19. При этом тяжесть глобального когнитивного дефицита коррелирует с объемом помощи, оказываемой по поводу респираторных симптомов COVID-19 и максимально выражена у госпитализированных пациентов, получавших респираторную поддержку, особенно после ИВЛ [1, 19]. Особенностью гипоксии, наблюдаемой при COVID-19, является феномен «тихой» гипоксии, при которой, несмотря на низкий уровень кислорода крови, многие пациенты не проявляют симптомов одышки или затрудненного дыхания. Появление «тихой» гипоксии ученые объясняют целой комбинацией биологических механизмов: аномальным перераспределением крови между поврежденной и интактной тканью легких со снижением притока к здоровой, обогащенной кислородом ткани и увеличением притока к поврежденной ткани с последующим снижением насыщения кислородом циркулирующей крови; микротромбообразованием внутри легочных сосудов и нарушением соотношения объема

воздуха и кровотока, необходимого легким для нормального функционирования [24]. Опасность такой гипоксии заключается в способности «тихо» наносить ущерб органам и тканям, особенно чувствительным к гипоксии (гиппокамп), недооценки кислородного голодания головного мозга и возможности развития неврологических нарушений [25]. У наблюдаемого пациента гипоксия с чертами «тихой» гипоксии послужила поводом для госпитализации и оказания респираторной поддержки.

В патогенезе постковидных когнитивных нарушений рассматривалась также роль сосудистой дисфункции. Известно, что при болезни Альцгеймера ранним признаком сосудистой дисфункции является повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и нарушение гомеостаза головного мозга [26–28]. В экспериментах на животных и *in vitro* получены доказательства инфицирования, активной репликации SARS-CoV-2 в эндотелии мозговых капилляров и трансцеллюлярного транспорта вируса через ГЭБ с развитием воспалительной реакции, включая васкулит, и нарушением работы нейроваскулярной единицы [29, 30]. Нейровизуализационным биомаркером сосудистой дисфункции, связанной с нарушением проницаемости ГЭБ, служит 18F-FDG – радиоактивный суррогат глюкозы, гипометаболизм которого ассоциирован со многими нейродегенеративными заболеваниями, включая болезнь Альцгеймера [31]. G. Blazhenets et al. в исследовании, проведенном в 2021 г., представили данные о гипометаболизме 18F-FDG в теменной и лобной коре у пациентов в подострой стадии COVID-19 и его корреляции с когнитивным снижением по Монреальской когнитивной шкале [32, 33]. Однако эта же группа авторов не выявила убедительных метаболических нарушений на ПЭТ и объективного когнитивного снижения у большинства пациентов через 6 мес. после перенесенного COVID-19, несмотря на актуальные когнитивные жалобы, дезадаптирующие пациентов [34]. Возможно, что когнитивная дисфункция в хронической стадии COVID-19 была связана с другими нейробиологическими причинами, например, с аффективными расстройствами или астенией [35]. В данном клиническом примере у пациента отсутствовало сосудистое повреждение вещества мозга, связанное с инсультом или дисциркуляторной энцефалопатией, однако был диагностирован гиперкоагуляционный синдром, способствующий перфузионным нарушениям.

Таким образом, участие перечисленных выше факторов патогенеза в развитии когнитивных нарушений у данного пациента представляется высоко вероятным. На этом основании был выбран препарат Целлекс, представляющий собой смесь биологически активных белков и полипептидов, обладающих мультимодальным и полифункциональным действием. Модулирующее влияние Целлекса на концентрацию пула нейротрансмиттеров с торможением избыточного влияния возбуждающих аминокислот обеспечивают прямое нейрорепаративное «энергосберегающее» действие в условиях гипоксии и ее последствий. За счет активации синтеза супероксиддисмутазы и каталазы, регуляции процессов апоптоза, аутофагии, факторов роста Целлекс оказывает мембрано-

стабилизирующее, антиацетидотическое и антиапоптотическое действие. В состав препарата Целлекс входят регуляторные противовоспалительные цитокины, устраняющие дисбаланс микроглии и индуцированные нейровоспалением когнитивные, двигательные и сенсорные нарушения нервной системы. Системное репаративное действие препарата Целлекс с сохранением исходного клеточного состава и нормальной архитектуры нервной ткани, улучшением микроциркуляции и общей перфузии мозга, а также быстрым наступлением терапевтического эффекта (3–5 дней) послужило основанием для выбора терапии, позволившей вывести пациента на преморбидный уровень когнитивного функционирования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование патогенетического подхода в выборе лечебной тактики пациентов с постковидными когнитивными нарушениями при учете характера течения инфек-

ции острого периода, успешность которого иллюстрирует представленное клиническое наблюдение, представляется обоснованным и приоритетным. Принимая во внимание мультифакториальность патогенеза постковидных когнитивных нарушений предпочтительно применение препаратов с мультимодальным действием, каковым является препарат Целлекс. Представляется целесообразным проведение дальнейших исследований постковидных когнитивных нарушений для повышения знаний об их патогенезе, для разработки стандартизированных диагностических критериев и методов их лечения, также актуально проведение клинических исследований препаратов с прогнозируемым эффектом в ведении постковидного синдрома для создания доказательной базы и разработки соответствующих клинических рекомендаций.



Поступила / Received 29.04.2022

Поступила после рецензирования / Revised 17.05.2022

Принята в печать / Accepted 23.05.2022

Список литературы / References

- Alemanno F., Houdayer E., Parma A., Spina A., Del Forno A., Scatolini A. et al. COVID-19 cognitive deficits after respiratory assistance in the sub-acute phase: A COVID-rehabilitation unit experience. *PLoS ONE*. 2021;16(2):e0246590. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246590>.
- Daroische R., Hemminghyth M.S., Eilertsen T.H., Breivik M.H., Chwyszczuk L.J. Cognitive Impairment After COVID-19 – A Review on Objective Test Data. *Front Neurol*. 2021;12:699582. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.699582>.
- Altuna M., Sánchez-Saudinos M.B., Lleó A. Cognitive symptoms after COVID-19. *Neural Perspect*. 2021;1(Suppl_1):S16–S24. <https://doi.org/10.1016/j.neurop.2021.10.005>.
- Henneghan A.M., Lewis K.A., Gill E., Kesler S.R. Cognitive Impairment in Non-critical, Mild-to-Moderate COVID-19 Survivors. *Front Psychol*. 2022;13:770459. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.770459>.
- Hampshire A., Trendera W., Chamberlain S.R., Jolly A.E., Grant J.E., Patrick F. et al. Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19. *EClinicalMedicine*. 2021;39:101044. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101044>.
- Heneka M.T., Golenbock D., Latz E., Morgan D., Brown R. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimers Res Ther*. 2020;12(1):69. <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00640-3>.
- Miskowiak K.W., Johnsen S., Sattler S.M., Nielsen S., Kunalanc K., Rungby J. et al. Cognitive impairments four months after COVID-19 hospital discharge: Pattern, severity and association with illness variables. *European Neuropsychopharmacology*. 2021;46:39–48. <https://doi.org/10.1016/j.euro-neuro.2021.03.019>.
- Jaywant A., Vanderlind W.M., Alexopoulos G.S., Fridman C.B., Perlis R.H., Gunning F.M. Frequency and profile of objective cognitive deficits in hospitalized patients recovering from COVID-19. *Neuropsychopharmacology*. 2021;46(13):2235–2240. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-00978-8>.
- Politi L.S., Salsano E., Grimaldi M. Magnetic Resonance Imaging Alteration of the Brain in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Anosmia. *JAMA Neurol*. 2020;77(8):1028–1029. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2125>.
- Moien S.T., Hashemian S.M.R., Mansourafshar B., Khorram-Tousi A., Tabarsi P., Doty R.L. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. *Int Forum of Allergy Rhinol*. 2020;10(8):944–950. <https://doi.org/10.1002/alf.22587>.
- Lechien J.R., Chiesa-Estomba C.M., De Siaty D.R., Horoi M., Le Bon S.D., Rodriguez A. et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020;277(8):2251–2261. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>.
- Bagheri S.H.R., Asghari A.M., Farhadi M., Shamshiri A.R., Kabir A., Kamrva S.K. et al. Coincidence of COVID-19 epidemic and olfactory dysfunction outbreak in Iran. *Med J Islam Repub Iran*. 2020;34:62. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32974228/>.
- Suzuki M., Saito K., Min W.-P., Vladau C., Toida K., Itoh H., Murakami S. Identification of viruses in patients with postviral olfactory dysfunction. *Laryngoscope*. 2007;117(2):272–277. <https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000249922.37381.1e>.
- Gane S.B., Kelly C., Hopkins C. Isolated sudden onset anosmia in COVID-19 infection. A novel syndrome? *Rhinology*. 2020;1:58(3):299–301. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.114>.
- Rocke J., Hopkins C., Philpott C., Kumar B.N. Is loss of sense of smell as a diagnostic marker in COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Otolaryngol*. 2020;45(6):914–922. <https://doi.org/10.22541/au.158757120.03114031>.
- van Riel D., Verdijk R., Kuiken T. The olfactory nerve: a shortcut for influenza and other viral diseases into the central nervous system. *J Pathol*. 2015;235(2):277–287. <https://doi.org/10.1002/path.4461>.
- Vaira L.A., Salzano G., Deiana G., De Riu G. Anosmia and ageusia: common findings in COVID-19 patients. *Laryngoscope*. 2020;130(7):1787–1787. <https://doi.org/10.1002/lary.28692>.
- Крюков А.И., Казакова А.А., Гехт А.Б. Нарушение обоняния у больных COVID-19: механизмы и клиническое значение. *Вестник оториноларингологии*. 2020;85(5):93–97. <https://doi.org/10.17116/otorino20208505193>.
- Kryukov A.I., Kazakova A.A., Guekht A.B. Smell impairment in COVID-19 patients: mechanisms and clinical significance. *Vestnik Oto-Rino-Laryngologii*. 2020;85(5):93–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20208505193>.
- Churnin I., Qazi J., Fermin C.R., Wilson J.H., Payne S.C., Mattos J.L. Association between olfactory and gustatory dysfunction and cognition in older adults. *Am J Rhinol Allergy*. 2019;33(2):170–177. <https://doi.org/10.1177/1945892418824451>.
- Dintica C.S., Marseglia A., Rizzuto D., Wang R., Seubert J., Arfanakis K. et al. Impaired olfaction is associated with cognitive decline and neurodegeneration in the brain. *Neurology*. 2019;92(7):e700–e709. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006919>.
- Pirker-Keesa A., Platho-Elwischgera K., Hafner S., Redlich K., Baumgartner C. Hyposmia Is Associated with Reduced Cognitive Function in COVID-19: First Preliminary Results. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2021;50(1):68–73. <https://doi.org/10.1159/000515575>.
- Lavi E., Cong L. Type I astrocytes and microglia induce a cytokine response in an encephalitic murine coronavirus infection. *Exp Mol Pathol*. 2020;115:104474. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2020.104474>.
- Zhou H., Lu S., Chen J., Wei N., Wang D., Lyu H. et al. The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients. *J Psychiatr Res*. 2020;129:98–102. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.06.022>.
- Herrmann J., Mori V., Bates J.H.T., Suki B. Modeling lung perfusion abnormalities to explain early COVID-19 hypoxemia. *Nat Commun*. 2020;11(1):4883. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18672-6>.
- Akoumianaki E., Vaporidi K., Bolaki M., Georgopoulos D. Happy or Silent Hypoxia in COVID-19-A Misnomer Born in the Pandemic Era. *Front Physiol*. 2021;12:745634. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.745634>.
- Nation D.A., Sweeney M.D., Montagne A., Sagare A.P., D'Orazio L.M., Pachicano M. et al. Blood-brain barrier breakdown is an early biomarker of human cognitive dysfunction. *Nat Med*. 2019;25(2):270–276. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0297-y>.
- Zetterberg H., Schott J.M. Biomarkers for Alzheimer's disease beyond amyloid and tau. *Nat Med*. 2019;25(2):201–203. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0348-z>.

28. Montagne A., Nation D.A., Sagare A.P., Barisano G., Sweeney M.D., Chakhoyan A. et al. APOE4 leads to blood-brain barrier dysfunction predicting cognitive decline. *Nature*. 2020;581(7806):71–76. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2247-3>.
29. Zhang L., Zhou L., Bao L., Liu J., Zhu H., Lv Q. et al. SARS-CoV-2 crosses the blood–brain barrier accompanied with basement membrane disruption without tight junctions alteration. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):337. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00719-9>.
30. Krasemann S., Haferkamp U., Pfefferle S., Woo M.S., Heinrich F., Schweizer M. et al. The blood–brain barrier is dysregulated in COVID-19 and serves as a CNS entry route for SARS-CoV-2. *Stem Cell Reports*. 2022;17(2):307–320. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2021.12.011>.
31. Sweeney M.D., Montagne A., Sagare A.P., Nation D.A., Schneider L.S., Chui H.C. et al. Vascular dysfunction – The disregarded partner of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2019;15(1):158–167. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.07.222>.
32. Blazhenets G., Schröter N., Bormann T., Thurow J., Wagner D., Frings L. et al. Slow but evident recovery from neocortical dysfunction and cognitive impairment in a series of chronic COVID-19 patients. *J Nucl Med*. 2021;62(7):910–915. <https://doi.org/10.2967/jnumed.121.262128>.
33. Hosp J.A., Dressing A., Blazhenets G., Bormann T., Rau A., Schwabenland M. et al. Cognitive impairment and altered cerebral glucose metabolism in the subacute stage of COVID-19. *Brain*. 2021;144(4):1263–1276. <https://doi.org/10.1093/brain/awab009>.
34. Dressing A., Bormann T., Blazhenets G., Schroeter N., Walter L.I., Thurow J. et al. Neuropsychological profiles and cerebral glucose metabolism in neurocognitive Long COVID-syndrome. *J Nucl Med*. 2021;63(5):121.262677. <https://doi.org/10.2967/jnumed.121.262677>.
35. Ceban F., Ling S., Lui L.M.W., Lee Y., Gill H., Teopiz K.M. et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2022;101:93–135. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.12.020>.

Информация об авторах:

Житкова Юлия Владимировна, д.м.н., руководитель кабинета нарушения памяти, врач-невролог поликлинического отделения, Межрегиональный клинко-диагностический центр; 420101, Россия, Казань, ул. Карбышева, д. 12, лит. А; zhitkova@mail.ru

Хасанова Дина Рустемовна, д.м.н., врач-невролог, главный внештатный ангионевролог Министерства здравоохранения Республики Татарстан, руководитель неврологического направления, Межрегиональный клинко-диагностический центр; 420101, Россия, Казань, ул. Карбышева, д. 12, лит. А; профессор кафедры неврологии и нейрохирургии факультет повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 49; dhasanova@mail.ru

Information about the authors:

Yuliya V. Zhitkova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Memory Disorders Cabinet, Neurologist of the Polyclinic Department, Interregional clinical-diagnostic center; 12, letter A, Karbyshev St., Kazan, 420101, Russia; zhitkova@mail.ru

Dina R. Khasanova, Dr. Sci. (Med.), Neurologist, Chief Supplementary Staff Member Angio-neurologist of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Head of the Neurological Department, Interregional clinical-diagnostic center; 12, letter A, Karbyshev St., Kazan, 420101, Russia; Professor, Department of Neurology and Neurosurgery, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; dhasanova@mail.ru